

Japanese Kokai Patent Application No. Sho 63[1988]-54318

JP 63-54318

BEST AVAILABLE COPY

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Company, Custom Division
P.O. Box 4828, Austin, TX 78765 USA

Code: 1505-33190

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL
KOKAI PATENT APPLICATION No. SHO 63[1988]-54318

Int. Cl. ⁴ :	A 61 K 9/70
Sequence Nos. for Office Use:	V-6742-4C
Application No.:	Sho 61[1986]-198362
Application Date:	August 25, 1986
Publication Date:	March 8, 1988
No. of Inventions:	1 (Total of 10 pages)
Examination Request:	Not requested

ORAL FORMULATION

Inventors:	Kazuyoshi Kita Sunstar Inc. 3-1 Asahi-cho, Takatsuki-shi, Osaka-fu
	Kenji Hasegawa Sunstar Inc. 3-1 Asahi-cho, Takatsuki-shi, Osaka-fu
	Hirotsugi Okishi Sunstar Inc. 3-1 Asahi-cho, Takatsuki-shi, Osaka-fu

Tetsuo Horiuchi
Nitto Electric Industrial
Co., Ltd.
1-1-2 Shitahozumi,
Ibaraki-shi, Osaka-fu

Yuichi Inoue
Nitto Electric Industrial
Co., Ltd.
1-1-2 Shitahozumi,
Ibaraki-shi, Osaka-fu

Applicants:

Sunstar Inc.
3-1 Asahi-cho,
Takatsuki-shi, Osaka-fu

Nitto Electric Industrial
Co., Ltd.
1-1-2 Shitahozumi,
Ibaraki-shi, Osaka-fu

Agent:

Masahiko Saito, patent
attorney

[There are no amendments to this patent.]

Claims

1. A type of oral formulation characterized by the following facts: an oral bandage is formed as an integrated body between an attaching body in the form of a film and a soft supporting body in the form of a film; said attaching body in the form of a film is made of a soft film material consisting of at least one of either polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride, and vinyl acetate polymer in a compatible form; said

soft supporting body in the form of a film contains a topical-drug-containing water-absorptive polymer dispersed in it.

2. The oral formulation described in Claim 1 characterized by the fact that the attaching body in the form of a film contains salts with neutralizing function with respect to polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride.

3. The oral formulation described in Claim 2 characterized by the fact that the salts refer to at least one of a salt and a base.

4. The oral formulation described in Claim 1 or 2 characterized by the fact that the soft supporting body in the form of a film is made of plastic material.

Detailed explanation of the invention

Industrial application field

This invention concerns a type of oral formulation which can be bonded on the wet mucosa and tooth surface in the oral cavity and which can display a typical effect for a long period of time on the portion where it is applied.

Prior art

In the conventional method, various types of drugs are administered as gels or liquid formulations to treat various oral diseases, such as pyorrhea alveolaris, infection, etc. In addition to these topical drugs for treatment, some doctors attempt to administer hormones and other drugs, which are drugs

for treating systemic diseases and are difficult to absorb by oral administration, by means of administration through the mucosa in the oral cavity. In this case of administration through the mucosa in the oral cavity, the most serious problem is that the drug is lost quickly due to secretion of saliva and due to eating/drinking. Consequently, it is difficult to fully display the effect of the drug.

There is yet no bandage that can be applied to cover and protect a wound in the oral cavity. This is because the constant secretion of saliva in the oral cavity and eating/drinking significantly hamper the covering and protective effect of the bandage.

Recently, several types of formulations have been developed to increase the staying property of the drug on the mucosa in the oral cavity, such as the buccal paste disclosed in Japanese Kokoku Patent No. Sho 54[1979]-38168, the buccal attaching [formula] disclosed in Japanese Kokoku Patent Application No. Sho 57[1982]-29448 and Japanese Kokai Patent Application No. Sho 56[1981]-100714, the film formulation proposed in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 60[1985]-116630, etc.

Problems to be solved by the invention

However, the aforementioned conventional oral mucosa attaching formulations have some disadvantages. In particular, when there is bleeding from a wound in the oral cavity, or when a large amount of saliva is secreted, good attachment cannot be realized, and the protective covering effect for this area is poor. Also, for the topical drug contained in the aforementioned

oral mucosa attaching formulation (base formulation) proposed in the past, as the drugs are contained in said formulation, the stability of the drug is degraded due to the interaction between the drug and the base formulation, and the drug-releasing property is also degraded (that is, the drug cannot be released well from the base formulation). These are disadvantages that hamper practical application of this type of oral formulation.

The purpose of this invention is to solve the aforementioned problems of the conventional methods by providing a type of oral formulation characterized by the fact that it can display durable long-time attachment property even when there is a large amount of saliva or bleeding from a wound in the oral cavity, and that it ensures high stability and good releasing property of the drug contained in it.

Means to solve the problems

In order to realize the aforementioned purpose, this invention provides a type of oral formulation characterized by the following facts: an oral bandage is formed as an integrated body between an attaching body in the form of a film and a soft supporting body in the form of a film; said attaching body in the form of a film is made of a soft material consisting of at least one of either polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride, and vinyl acetate polymer in a compatible form; said soft supporting body in the form of a film contains a topical-drug-containing water-absorptive polymer dispersed in it.

The present inventors have discovered that when an attaching body in the form of a film is formed from a compatible mixture of

vinyl acetate polymer and at least one of either polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride, the film is able to attach to the mucosa in the oral cavity for a long period of time, and have filed patent applications for this discovery (Japanese Patent Application Nos. Sho 60[1985]-91580 and Sho 60[1985]-91581). Further research performed on this basis indicated that when a topical-drug-containing water-absorptive polymer substance is dispersed in the soft supporting body in the form of a film that supports the attaching body in the form of a film and integrated with said attaching body in the form of a film, the attachment property to the mucosa in the oral cavity can be further increased, application can be done even when there is bleeding from a wound in the oral cavity or when a large amount of saliva is secreted, and, at the same time, the stability of the topical drug protected by the polymer substance can be ensured, the drug is released slowly so that the topical effect can be maintained over a long period of time. In this way, this invention was reached.

More specifically, polycarboxylic acid, polycarboxylic anhydride, and other water-soluble polymer substances themselves have shape-maintaining property, and a high attachment property can be displayed after a small amount of water is absorbed. However, when an excessive amount of water is absorbed, the viscosity drops, collapse occurs, and the substance is substantially dissolved, and the attachment property is lost.

For the oral formulation, in order to solve the problem of loss of attachment property when excessive water is absorbed, while maintaining the advantage of the high attachment strength when polycarboxylic acid, polycarboxylic anhydride, or other

water-soluble polymer substance absorbs water, the present inventors have performed a series of studies. As a result, the following was discovered: as a vinyl acetate polymer is compatible with polycarboxylic acid and polycarboxylic anhydride, when they are mixed in a compatible manner, polycarboxylic acid and polycarboxylic anhydride become virtually insoluble in water, and the attachment property is improved instead of decreased when water is absorbed. When the compatible mixture of the two substances is made in the form of a thin soft film, water-absorption-induced collapse does not occur in the wet state, and a high attachment strength can be maintained over a long period of time. This technology has been filed as patent applications, as pointed out above. Further research on this basis indicated that when a topical-drug-containing water-absorptive polymer substance is dispersed in the soft supporting body in the form of a film that supports the attaching body in the form of a film made of the aforementioned compatible mixture of polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer, the attachment strength of the film to the mucosa in the oral cavity can be further increased. This higher attachment strength to the mucosa in the oral cavity can be maintained even when there is bleeding from a wound in the oral cavity, or when a large amount of saliva is secreted. Consequently, the film is able to maintain the protective covering effect over a long period of time. At the same time, as the topical drug is released slowly from the soft supporting body in the form of a film into the oral cavity, the topical effect of the drug can be maintained over a long period of time. In this way, this invention was reached.

As pointed out above, the soft film made of a compatible mixture of vinyl acetate polymer and at least one of either polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride (referred to as polycarboxylic acids hereinafter) has the following epoch-making characteristics: although the mixture has no attachment property in dry state, after water is absorbed, a high attachment strength is displayed, and there is little change when it is then dipped in water.

This invention concerns a type of oral formulation containing the aforementioned film used as the attaching body in the form of a film. The aforementioned epoch-making characteristics can be displayed only when polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are mixed in a compatible state; they are not displayed when the compatible state is not present.

Here, "compatible state" refers to the state in which the polycarboxylic acids and the vinyl acetate polymer are blended with each other in a homogeneous solution state instead of forming independent small regions that are phase-isolated from each other, separately. When the polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are in compatible mixture state, characteristics that cannot be expected for the mixture in phase-separated state are displayed. That is, in the simple mixture of polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer, the film in the phase-separated state is opaque. On the other hand, for the film made of vinyl acetate polymer and polycarboxylic acids in a compatible state, the transparency is high. However, for the oral formulation of this invention, in some cases, the salts for neutralizing the polycarboxylic acids are contained in the attaching body in the form of a film. In this case, even when the polycarboxylic acids

and vinyl acetate polymer are in a compatible state, the salts are nevertheless in a rough mixture state, and the film is still in an opaque state. Consequently, in the observation performed with the unaided eye or an optical microscope, the mixture state between the polycarboxylic acids and the vinyl acetate polymer cannot be determined.

However, when polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are blended in a compatible state, the water solubility of the polycarboxylic acids, which are supposed to be water soluble, is significantly limited. Even when the mixture is dipped in water for a long time, it simply swells, and no collapse occurs. This performance has been observed when there is a salt or not. This property can be used to study the compatible state between the polycarboxylic acids and the vinyl acetate polymer. That is, according to this invention, the compatible state specifically refers to the mixture state in which the elution rate derived using the following measurement method is 50 wt% (referred to as % hereinafter) or lower.

Measurement method of solubility

A film made of salts that can neutralize the polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer (attaching body in the form of a film) is crushed at a temperature lower than 0°C, and it is weighed. The crushed sample is loaded in a mesh bag, which is then dipped while standing still at 20°C in purified water in an amount 300 times or more the weight of the attaching body in the form of a film. After 1 h of dipping, the bag of the attaching body in the form of a film is removed. In this operation, the

amount of the polycarboxylic acids eluted into the purified water can be derived from the decrease in the weight of the attaching body in the form of a film in the dipping process. This amount is then divided by the amount of the polycarboxylic acids contained in the film to give the elution rate.

As examples of the materials that can be used as the soft supporting body in the form of a film for supporting the aforementioned soft film (attaching body in the form of a film) made of polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer in compatible state by forming an integrated body with said soft film include polyethylene, vinyl acetate resin, ethylenevinyl acetate copolymer, polyvinyl chloride, polyurethane, and other plastics, laminates formed of cloth, paper and plastic film, etc., can be cited. Among these, from the viewpoint of safety and feel of application, polyethylene, vinyl acetate resin, ethylenevinyl acetate copolymer, and other plastic films are preferred. The thickness of the soft supporting body in the form of a film is preferably in the range of 10-100 μm as it has a good handling property and does not give the sensation of a foreign object when used. For the integrated body made of the aforementioned attaching body in the form of a film and soft supporting body in the form of a film, the thickness is preferably in the range of 30-150 μm . If the thickness is smaller than 30 μm , the handling property and processability are poor. On the other hand, if the thickness is larger than 150 μm , there is a sensation of a foreign object when used.

In this case, formation of the integrated body of the aforementioned attaching body in the form of a film and soft supporting body in the form of a film can be performed using the

conventional methods, such as heat pressing, adhesive, etc. Also, it is possible to cast the composition for manufacturing the attaching body in the form of a film on the soft supporting body in the form of a film, so that bonding between the attaching body in the form of a film and soft supporting body in the form of a film can be performed while the attaching body in the form of a film is manufactured. In the latter case, there is no need to perform heat pressing or bonding, and the manufacturing operation can be performed in a simple manner. This is an advantage.

Examples of the water-absorptive substances in the aforementioned topical-drug-containing water-absorptive polymer substance contained in the aforementioned soft supporting body in the form of a film include starch acrylate salt graft polymer (starch type), carboxymethylcellulose crosslinked body (cellulose type), vinyl alcohol acrylate salt copolymer, hydrolyzed polyacrylonitrile substance, crosslinked polyacrylate salt, modified polyvinyl alcohol, and other synthetic polymers, etc., which may be used either alone or as a mixture of several types.

Examples of the topical drugs contained in the aforementioned water-absorptive polymer substances include germicides (cetylpyridinium chloride, decalinium chloride, metronidazole, chlorhexidine, tetracycline, minocycline, penicillin, doxycycline, oxytetracycline, cefatrizine, nystatin, clindamycin, fradiomycin sulfate, and their salts), oral odor eliminators (l-menthol, sodium copper chlorophyllin, lemon oil, ascorbic acid, cetylpyridium chloride, decalinium chloride, etc.), oral cavity/throat drugs (cetylpyridinium chloride, decalinium chloride, water-soluble azulene, dipotassium

glycyrrhizin, platycodon powder, mailen [sic; maleic acid] chlorpheniramine, povidone-iodine, etc.). These topical drugs are transferred from the soft supporting body in the form of a film by means of saliva or other fluid flowing on the side surface of the soft supporting body in the form of a film so as to display the topical-drug effect. In order to contain the topical drugs in the aforementioned topical drug-containing water-absorptive polymer substance, the water-absorptive polymer substance is added to the aqueous solution, acidic solution, alkaine solution, water-alcohol solution, alcohol solution, or polyalcohol solution with the aforementioned drugs dissolved in it, so as to absorb water containing the drugs, followed by drying. In some cases, the obtained topical-drug-containing water-absorptive polymer substance may be coated with water-soluble polymer substance, saliva-resistant polymer substance, or enteric-soluble polymer substance. Examples of the aforementioned water-soluble polymer substances include hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, carboxyvinyl polymer, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, pullulan, etc. Examples of the enteric-soluble polymer substances include hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer (Oidragit [transliteration] L100, Oidragit S100, product of Rhom Farmer [transliteration]) Co., etc. Examples of the saliva-resistant polymer substances include dimethylaminoethyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer (Oidragit E100, product of Rhom Farmer Co. Examples of the

water-insoluble polymer substances include ethylcellulose, ethyl methacrylate-trimethylammonium ethyl methacrylate copolymer (Oidragit RS100, product of Rhom Farmer Co.), and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer (Oidragit E10D, product of Rhom Farmer Co.).

It is preferred for the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance to be dispersed homogeneously in the aforementioned soft film-shaped supporting film. It is necessary to have an amount of 20% or less for dispersion in the film. In particular, an amount in the range of 5-20% is more preferable. In this range, the attachment time can be prolonged, and the bleeding termination effect can be well displayed. The most preferable range is 5-15%, in which no peeling takes place even after 5 h of attachment, and an excellent bleeding termination effect can be displayed.

As pointed out above, the oral formulation of this invention has a soft film, which displays no adhesive property in the dry state yet which displays adhesive property only when water is absorbed, as the attaching body in the form of a film. As the attaching body in the form of a film has no adhesive property in the dry state, it can be stored without taking special measures. When it is to be used, it is simply pressed on the mucosa in the oral cavity. As water in the saliva and on the mucosa is absorbed, the adhesive property is displayed immediately, and the attaching body in the form of a film adheres reliably to the mucosa. Consequently, it can be applied to a diseased area or damaged area in the oral cavity, where attachment used to be difficult due to the drug to be administered and due to bleeding, so that a protective covering effect can be displayed. This

covering and protective effect can be increased due to the function of the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance contained in the soft supporting body in the form of a film for supporting the attaching body in the form of a film. Also, due to the effect of the topical drug contained in the water-absorptive polymer substance, the topical effect can last for a long time. This is a major feature of this invention.

In this case, in the initial stage when the oral formulation is applied to the mucosa in the oral cavity, it is believed that the polycarboxylic acids may irritate the wound. In this case, as pointed out above, it is preferred for salts with that can neutralize the polycarboxylic acids to be contained in the attaching body in the form of a film made of the aforementioned soft film. In this way, as the polycarboxylic acids are neutralized, no more irritation is applied to the aforementioned wound, thus no problems occur even after the oral formulation has been applied for a long time.

The aforementioned long-lasting durability of high bonding property of the oral formulation of this invention is realized by dispersing the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance in the soft supporting body in the form of a film integrated with the attaching body in the form of a film, in which polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are blended in a compatible state.

Although the mechanism for generation of the attachment durability is not clear, it is believed that in the compatible state, polycarboxylic acids provide the attachment property to the wet mucosa, and vinyl acetate polymer provides water resistance. In addition, the water-absorptive polymer substance

appropriately absorbs the water permeated from the periphery of the soft supporting body in the form of a film into the attaching body in the form of a film. These functions act in harmony, and the long-time durability of attachment property is displayed.

In addition, although the salts having a neutralizing function with respect to the polycarboxylic acids have no influence on the attachment property in the mixture state, the characteristics of the salts nevertheless have a small influence on the aforementioned attachment property. For example, zinc oxide, calcium oxide, and other polyvalent metal salts act to reduce the attachment property, sodium acetate and other monovalent metal salts, as well as sodium hydroxide, triethanolamine, and other monovalent bases act to increase the attachment property and to reduce the water resistance.

In this way, the oral formulation of this invention has a high attachment property to the mucosa in the oral cavity. Consequently, a long-time protective covering effect can be displayed on a diseased area in the oral cavity. At the same time, the topical effect of the topical drug can be maintained for a long time. In particular, for the wound with bleeding in the oral cavity, and for the area with a large amount of saliva secretion, the oral formulation of this invention is also able to provide a sufficient protective covering function.

In addition, the oral formulation of this invention is made of attaching body in the form of a film and a virtually water-insoluble soft film containing polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer in a compatible state with respect to each other. Consequently, compared with the formulation made of the water-soluble polymer substance alone, a durable attachment

property can be displayed for a long time for a very small thickness. That is, when the water-soluble polymer substance alone is used, if the film is thin, the content is rapidly dissolved in the saliva in a short time. Consequently, the thickness cannot be low. That is, the film should have a significantly high thickness. However, in this case, there is a significant sensation of a foreign object during use, and, at the same time, the softness of the oral formulation is degraded. On the other hand, in this invention, the attaching body in the form of a film in the oral formulation can display a high attachment property over a long period of time. Consequently, there is no need to adopt a high thickness, and the foreign object sensation that occurs when the thickness is too high can be prevented. As the oral formulation of this invention is made of a thin and soft film as the attaching body in the form of a film, the overall oral formulation is soft and thin. Consequently, when the oral formulation is to be used, it is only necessary to press it lightly, and it can be shaped smoothly along the profile of the mucosa in the oral cavity; there is no foreign object sensation when the oral formulation of this invention is applied. This is an advantage.

For example, the oral formulation of this invention may be manufactured in the following manner. That is, polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are both dissolved in a common solvent for them. If needed, salts with neutralizing function for the aforementioned polycarboxylic acids are also added to form a homogeneous solution mixture. On the other hand, the water-soluble polymer substance is added to the solution with the topical drug dissolved in it. After the drug is absorbed, the

mixture is dried, forming the topical drug-containing water-absorptive polymer substance. At the same time, a solution of the structural components of the supporting body in the form of a film with the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance contained in it is obtained. Then, the obtained topical drug-containing water-absorptive polymer substance is added into the structural component solution of the supporting body in the form of a film, followed by formation of film using a conventional method, forming a soft supporting body in the form of a film containing the topical drug-containing water-absorptive polymer substance dispersed in it. Then, the homogeneous solution of said polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer is cast on the soft supporting body in the form of a film, followed by drying to form the oral formulation. In another method that can also be adopted, the aforementioned homogeneous solution containing said polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are cast and dried to form the attaching body in the form of a film, which is then integrated with the aforementioned soft supporting body in the form of a film containing the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance dispersed in it by means of heat pressing, or other integration processing method. By using the aforementioned method, a very thin oral formulation can be manufactured easily. This is an advantage.

Examples of the aforementioned polycarboxylic acids include acrylate polymers, methacrylate polymers, and maleic anhydride polymers, which may be used either alone or as a mixture of several types. In addition to the homopolymer of acrylic acid, examples of the aforementioned acrylate polymers also include

copolymers formed with butyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, and other acrylic esters, methyl methacrylate, and other methacrylic esters, as well as vinyl acetate, and other vinyl monomers, copolymers with carboxyvinyl polymer, and other copolymers. In addition to methacrylic acid homopolymers, examples of the methacrylate polymers include the same types of copolymers as those of the acrylate polymers. Examples of the maleic anhydride polymers include the copolymers formed with methyl vinyl ether, etc. The compounds presented as examples above can be used either alone or as a mixture of several types. For these polycarboxylic acids, in order to ensure good effects, the content of -COOH groups in the carboxylic acid should be over 20%, in the polycarboxylic anhydride, the content of -CO-O-CO- groups should be over 16%.

Examples of the vinyl acetate polymers include vinyl acetate homopolymer, as well as copolymers formed from acrylic ester and other vinyl monomers and vinyl acetate, and the partially saponified product formed by partial saponification of the vinyl acetate homopolymer, which may be used either alone or as a mixture of several types. Their average molecular weight (viscosity-average molecular weight) should be higher than 60,000. If the average molecular weight is smaller than 60,000, the water resistance of the aforementioned attaching body in the form of a film decreases, and it becomes difficult to realize the desired effect.

The salts with the neutralizing function with respect to the polycarboxylic acids include salts and those containing bases. Examples include the salts of metals and weak acids, oxides of metals, hydroxides of metals, amines, etc., and their mixtures.

Examples of the salts of metals and weak acids include the salts from sodium, potassium, calcium, magnesium, etc., and acetic acid, lactic acid, citric acid, and other carboxylic acids. Examples of the metal oxides include zinc oxide, calcium oxide, magnesium oxide, etc. Examples of the metal hydroxides include sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide, etc. Examples of amines include triethanolamine, diisopropanolamine, etc. The compounds presented as examples above may be used either alone or as a mixture of several types. The preferable amount of the salts depends significantly on the type of salt or base. When the polyvalent metal salt is used, the amount should be in the range of 0.2-0.8 E. If the amount is smaller than 0.2 E, the effect of reducing the irritation to the wound (the mucosa wound) becomes insufficient. On the other hand, if the amount is larger than 0.8 E, it is difficult to obtain sufficient attachment property for a long period of time. When monovalent metal salt or monovalent base is used, the preferable amount with respect to the polycarboxylic acids contained in the attaching body in the form of a film is in the range of 0.03-0.2 E. If the amount is smaller than 0.03 E, the effect of reducing the irritation to the wound is decreased. On the other hand, if the amount is larger than 0.2 E, the water resistance of the attaching body in the form of a film decreases, and sufficient attachment property cannot be obtained.

The following are examples of common solvents for said polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer: (1) methanol, ethanol, and other lower alcohols; (2) mixtures of said alcohols and acetone, ethyl acetate, etc., that are compatible with them,

with the lower alcohols as the principal ingredient; and (3) mixtures prepared by adding water to said mixtures and lower alcohols. As far as the solvent in said (2) is concerned, it is preferred for the content of acetone, ethyl acetate, and other organic solvent to be limited to less than 30%. If the content is over 30%, dissolution of the polycarboxylic acids becomes difficult. As far as the solvent in said (3) is concerned, it is preferred for the water content to be limited to less than 30%. If the water content is larger than 30%, dissolution of the vinyl acetate polymer becomes difficult.

When the aforementioned oral formulation is manufactured, the mixing ratio of the polycarboxylic acids to vinyl acetate polymer should be defined corresponding to a range of 15-55 of the A value derived using the following formula.

$$A = \frac{\text{weight of } -\text{COOH} \text{ groups in the attaching body in the form of a film} + \frac{5}{4} \text{ weight of } -\text{CO}-\text{O}-\text{CO}- \text{ groups in the attaching body in the form of a film}}{\text{weight of polycarboxylic acids} + \text{weight of vinyl acetate polymer}} \times \frac{\text{weight of attaching body in the form of a film}}{100}$$

As the A value is increased, the attachment strength of the attaching body in the form of a film to the mucosa is larger, and the attachment durability tends to decrease. On the other hand, when the A value is decreased, the attachment strength decreases, and the attachment durability tends to increase. When the A value drops to less than 15, sufficient attachment strength cannot be realized. On the other hand, when it rises to over 55, sufficient attachment strength durability cannot be obtained.

Consequently, it is preferred for the blending ratio of polycarboxylic acids to vinyl acetate polymer to be defined appropriate's corresponding to a range of A value of 15-55. When polyacrylic acid is used as the polycarboxylic acid, if the proportion of polycarboxylic acid in the attaching body in the form of a film is in the range of 24-88%, the A value is within the aforementioned range, and preferable results can be obtained.

When the aforementioned polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer are dissolved in their common solvent, it is necessary to ensure that the two compounds are well dissolved. In this case, although there is no special limitation on the concentration of the polymer substances, such as polycarboxylic acids, vinyl acetate polymer, etc., if the solution viscosity is decreased, when it is cast to form a film, the operation becomes more difficult. Consequently, it is preferred for the concentration of the polymer substance be less than 40%.

The operation for casting/drying the solution of integrated bodys and vinyl acetate polymer as well as the salts for neutralizing function as needed to form the attaching body in the form of a film can be performed as follows: the aforementioned solution is cast on an appropriate film for peeling; then, a high-temperature air bath generated by a drier or a drying column is used to quickly form a film. In this case, as pointed out above, [the attaching body in the form of a film] is integrated by means of heat pressing with the soft supporting body in the form of a film containing topical-drug-containing water-absorptive polymer substance dispersed in it. Also, formation of the attaching body in the form of a film from the solution of polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer may

also be performed by using the aforementioned soft supporting body in the form of a film instead of the aforementioned polyethylene laminate paper sheet. In this case, while the attaching body in the form of a film is formed, integration is performed of the attaching body in the form of a film and the soft supporting body in the form of a film, and there is no need to perform the heat pressing operation as needed in the former method. In this way, it is possible to perform [the processing] for the solution of polycarboxylic acids and vinyl acetate polymer by means of two types of correspondence [sic]. However, in both cases, the appropriate drying time and drying temperature depend to a certain degree on the composition of the common solvent, the concentration of the solid components in the solution, and the thickness of the cast. Usually, drying is performed at a temperature in the range of 60-120°C for a time in the range of 1-20 min.

For the oral formulation of this invention, coloring agent, perfume, softening agent, etc. can be added at will into the attaching body in the form of a film and soft supporting body in the form of a film in an appropriate ranges as not to interfere with the attachment property. For example, when both the aforementioned attaching body in the form of a film and soft supporting body in the form of a film are colorless, when a coloring agent is added to one of them, the inner side and outer side of the oral formulation can be displayed clearly and application can be performed easily.

As explained above, the oral formulation of this invention is made of an integrated body formed from a attaching body in the form of a film, which contains a compatible mixture of integrated

bodys and vinyl acetate polymer, and a soft supporting body in the form of a film containing topical-drug-containing water-absorptive polymer substance dispersed in it. The oral formulation of this invention is overly soft. When it is applied in the oral cavity, it absorbs water in the oral cavity and becomes even softer. Consequently, it can fit well on any area (including the tooth surface) in the oral cavity, and a high attachment strength can be maintained for a long time. In particular, in the oral formulation of this invention has the soft supporting body in the form of a film containing topical-drug-containing water-absorptive polymer substance dispersed in it. Consequently, the attachment strength to the mucosa in the oral cavity can be increased significantly. It can be applied to a bleeding area in the oral cavity to realize a long-time protective covering, and, at the same time, the topical drug in the state of a protective covering by the aforementioned polymer substance can be released slowly, and the topical drug effect can last for a long time. Also, there is no interaction between the drug and the base material.

Effects of the invention

With the aforementioned configuration, the oral formulation of this invention has significantly higher attachment strength to the mucosa in the oral cavity; it can be bonded well to wounds and areas with a large amount of saliva secreted; it is able to realize long-time protective covering, and, at the same time, the topical effect can be displayed for a long period. In addition, as the aforementioned oral formulation is soft, it can be shaped

easily to fit the profile of the mucosa in the oral cavity, thus it can be applied anywhere in the oral cavity.

In the following, this invention will be explained in more detail with reference to application examples and comparative examples.

Application Example 1

4.7 parts by weight (referred to as parts hereinafter) of carboxyvinyl polymer used as the polycarboxylic acids and 4.7 parts of vinyl acetate polymer ($\bar{P} = 1500$) were loaded into 90 parts of methanol as their common solvent, followed by addition of 0.6 part of diisopropanolamine to form a homogeneous solution. The solution was cast on a polyethylene laminated paper sheet processed for peeling, followed by drying in a dryer at 80°C for 8 min, forming a 40- μ m-thick attaching body in the form of a film.

On the other hand, 10 parts of cetylpyridinium chloride (CPC) were dissolved in 200 parts of water. Then, 40 parts of a water-soluble polymer substance made of vinyl alcohol acrylate salt copolymer were added, CPC and water were absorbed. Then, the moisture was removed by drying at 80°C, forming the CPC-containing water-soluble polymer substance. Then, 300 parts of vinyl acetate resin were dissolved in 1200 parts of toluene, and the solution was stirred as homogeneously as possible, forming the supporting body in the form of a film using the conventional method.

The supporting body in the form of a film formed in the same way as the attaching body in the form of a film formed above were

thermally pressed together at 100°C to form the desired oral formulation.

When the obtained oral formulation was applied to the oral cavities of patients with foul mouth odor, it was found that the foul mouth odor could be eliminated or reduced.

Application Example 2

An oral formulation was prepared in the same way as in Application Example 1, except that the CPC-containing water-soluble polymer substance prepared in Application Example 1 was coated by spraying 2% ethanol solution of hydroxypropylcellulose on it. When the obtained oral formulation was applied to the oral cavities of patients with serious foul mouth odor, it was found that the foul mouth odor could be eliminated over a long period of time.

Application Example 3

The following feed materials were prepared in the following proportions.

Carboxyvinyl polymer: 3.4 parts

Vinyl acetate polymer ($\bar{P} = 1000$): 8.4 parts

Trisodium citrate: 0.2 part

Methanol: 71.0 parts

Purified water: 17.0 parts

The aforementioned raw materials in the above listed proportions were blended to form a homogeneous solution. The

solution was then cast on a polyethylene laminate paper sheet, followed by drying at 80°C for 15 min, forming a 80- μ m-thick attaching body in the form of a film.

On the other hand, 2 parts of azulene were dissolved in 80 parts of water. 18 parts of a water-soluble polymer substance made of crosslinked polycarboxylate salt were added, so that azulene and water were absorbed. Then, drying was performed at 80°C to remove water, forming a water-soluble polymer substance containing azulene.

Then, a solution prepared by dissolving 180 parts of ethylene-vinyl acetate copolymer (with a content of vinyl acetate of 40%) in 540 parts of toluene was added to it, followed by stirring as homogeneously as possible. Then, the conventional method was adopted to form a supporting body in the form of a film. Then, the same method as in Application Example 1 was adopted to form the oral formulation.

When the obtained oral formulation was applied to a wound in the oral cavities of patients with swollen oral cavities and throats, it was found that the degree of swollen oral cavities and throats was alleviated.

Application Example 4

Just as in Application Example 3, a water-soluble polymer substance containing azulene dispersed in it was manufactured. It was then covered with 1% methylene chloride solution of methyl methacrylate-trimethylammonium ethyl methacrylate copolymer (Oidragit SR100, product of Rhom Farmer Co.). Then, oral

formulation was prepared in the same way as in Application Example 3.

In the same way as in Application Example 3, the oral formulation obtained was applied in the oral cavities of the patients with swollen oral cavities and throats, and it was found that the degree of swollen oral cavities and throats was alleviated.

Comparative Example 1

An oral formulation was obtained in the same way as in Application Example 1, except that the water-soluble polymer substance containing CPC was not used.

Comparative Example 2

The attaching body in the form of a film was prepared in the same way as in Application Example 1. A solution was prepared by dissolving 10 parts of CPC in a smaller amount of methanol. In the same way as in Application Example 1, it was added to a solution of vinyl acetate resin and toluene, forming a supporting body in the form of a film. Then, in the same way as in Application Example 1, the two bodies were heat pressed together to form the oral formulation.

Comparative Example 3

The attaching body in the form of a film was prepared in the same way as in Application Example 3. A solution was prepared by

dissolving 2 parts of azulene in a smaller amount of methanol. In the same way as in Application Example 3, it was added into a solution of ethylene-vinyl acetate copolymer and toluene, followed by stirring homogeneously, forming a supporting body in the form of a film using the conventional method. Then, in the same way as in Application Example 3, the two bodies were heat pressed together to form the oral formulation.

For the samples of the oral formulations formed in the aforementioned application examples and comparative examples, the tests for the characteristics were performed, with results listed in the following table.

		① 実 験 例				② 比 較 例			
		1	2	3	4	1	2	3	
③	水中浸漬試験 (分) • 1	240	290	320	310	170	170	170	
④	薬剤の放出試験 175% • 2	210	250	250	275	—	50	40	
⑤	実用化試験 • 3 (口唇貼付後剥離時間) (分)	健康人 ⑦	280	290	300	305	210	210	200
		被験者 ⑧	140	150	170	195	60	60	60
		術後出血 ⑨	260	265	200	220	100	90	90

- Key
- 1 Application Example
 - 2 Comparative Example
 - 3 In-water dipping test (min)
 - 4 Drug releasing test
 - 5 Practical application test (peeling time after applying to inner portion of lips)
 - 6 Min
 - 7 Healthy persons
 - 8 Patients with ptyalism
 - 9 Bleeding after surgery

*1. Sample cut in the shape of 10- μ m-diameter [sic; 10-mm-diameter] piece was applied on a water-swollen collagen film fixed on a Bakelite plate, followed by dipping in water at 37°C. The time when the sample naturally peeled off the aforementioned collagen film and fell was measured.

*2. A collagen membrane was used to measure the eluted drug amount using the light absorptivity method on a percutaneous absorption equipment (product of Sandlius [transliteration] Co.). The amount of drug eluted was measured by means of measurement of the size of the stopping circle using yellow Staphylococcus as the test bacteria in Application Example 1, and by means of measurement of the light absorptivity method in Application Example 2.

*3. After the sample was applied to the gum of the testee, the time when peeling took place was measured.

As can be seen from the above table, for the oral formulation containing the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance, the attachment time along with release of the drug is longer than that when the topical-drug-containing water-absorptive polymer substance is not contained. The effects are even observed in the tests with healthy persons. Also, the oral formulation of this invention is particularly effective for patients with ptyalism with a large amount of saliva secretion and for patients with bleeding after surgery.

<p>88-103051/15 A96 B07 D21 G03 NITL 25.08.86 NITTO ELECTRIC IND KK (SANS-I) *J6 3054-318-A 25.08.86-JP-198362 (08.03.88) A61b-09/70 Oral cavity adhesive - comprises soft film adhesive and soft film support comprising hygroscopic polymer substance C88-046485</p>	<p>A(4-F8, 12-A583, 12-V1, 12-V3A, 12-V3C1)B(4-C2A2 4-C3F 4-C3D, 12-D7, 12-13 12-14 12-M2D, 12-M10A;D(8 A5, 8 A5: G(3 B2D2, 3-B4)</p>
<p>Oral cavity adhesive comprises: (a) soft film adhesive made of a compatible blend of (i) at least one of polycarboxylic acid and polycarboxylic anhydride and (ii) vinyl acetate polymer, and (b) a soft film support having a local medicine-contg. hygroscopic polymer substance as dispersed in it. (a) and (b) are integrated. (a) pref. contains a salt having a neutralising function for the polycarboxylic acid or polycarboxylic anhydride in (a). The salt may be metal salts, metal oxides, amines (e.g., Na, K, Ca or Mg acetate, lactate or citrate; Zn, Ca or Mg oxide, triethanolamine, diisopropanolamine), etc. The soft film (b) may be plastic films (e.g., polyethylene, vinyl acetate resin, ethylene-vinyl acetate copolymer, polyvinyl chloride, and polyurethane). The hygroscopic polymer substrate includes starch-acrylic acid salt graft polymer CMC crosslinked prod., vinyl alcohol-acrylic acid salt copolymer, polyacrylonitrile hydrolysed prod crosslinked methylacrylic acid salt, and modified PVA</p>	<p>USE/ADVANTAGE - The adhesive can be applied to lunate mucosa oris with inflammation or after dental operation for remedy or homostasis. After applied, the pharmaceutical effect of the medicine ingredient in (b) can last long. (10pp Dwg No.0/0)</p> <p>Full Patentees: Nitto Electric Ind. KK; San Star.</p>

DERWENT PUBLICATIONS LTD.

⑨ 日本国特許庁(JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報(A) 昭63-54318

⑫ Int. Cl.⁴
 A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号
 V-6742-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)3月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 口腔内製剤

⑮ 特 願 昭61-198362

⑯ 出 願 昭61(1986)8月25日

⑰ 発 明 者 喜 多 一 吉
 ⑱ 発 明 者 長 谷 川 健 二
 ⑲ 発 明 者 大 岸 裕 次
 ⑳ 発 明 者 堀 内 哲 夫
 ㉑ 発 明 者 井 上 祐 一
 ㉒ 出 願 人 サンスター株式会社
 ㉓ 出 願 人 日東電気工業株式会社
 ㉔ 代 理 人 弁理士 西 藤 征 彦

大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター株式会社内
 大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター株式会社内
 大阪府高槻市朝日町3番1号 サンスター株式会社内
 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
 大阪府高槻市朝日町3番1号
 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

口腔内製剤

2. 特許請求の範囲

(1) フィルム状付着体と柔軟なフィルム状支持体との一体化物からなる口腔内包帯において、上記フィルム状付着体が、ポリカルボン酸およびポリ無水カルボン酸の少なくとも一方と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になっている柔軟なフィルム状体から構成され、上記柔軟なフィルム状支持体に局所性薬剤含有吸水性高分子物質が分散含有されていることを特徴とする口腔内製剤。

(2) フィルム状付着体に、ポリカルボン酸またはポリ無水カルボン酸に対して中和作用を有する塩類が含有されている特許請求の範囲第1項記載の口腔内製剤。

(3) 塩類が、塩および塩基の少なくとも一方である特許請求の範囲第2項記載の口腔内製剤。

(4) 柔軟なフィルム支持体が、プラスチックフィルムである特許請求の範囲第1項または第2項

記載の口腔内製剤。

1. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は、口腔内の患部粘膜や歯面に貼付され、患部部位に長時間に亘つて局所効果をおよびす口腔内製剤に関するものである。

(従来の技術)

従来より、歯槽膿漏や炎症などの口腔内の疾患に対して、種々の薬剤が軟膏剤や液剤として投与されている。またこれら局所性の治療のみならず、粘膜面が外皮などに比べて薬剤を比較的よく吸収することに着目して、経口投与では吸収されにくいホルモン剤などの全身性の薬剤も口腔内粘膜からの投与が試みられている。このような、口腔内粘膜を通じての薬剤の投与に際して最大の障害となるのは、唾液の分泌や飲食により、短時間のうちに薬剤が脱落されてしまい充分な薬効の発現が困難なことである。

また、口腔内の損傷部を被覆保護することは有効な口腔内包帯が存在していないことから粘着

われていないが、口腔内には上記のように常時唾液が分泌され、また飲食物も入るため、その保護保護の実現には大きな障害がある。

最近、これらの障害を克服し口腔内粘膜上での五物の滞留性を高めることを目的とした型剤としてペーストバツカル錠（特公昭54-38168号）、付着性型剤（特公昭57-29448号、特開昭56-100714号）ならびにフィルム性型剤（特開昭60-116630号）等が提案されている。

（発明が解決しようとする問題点）

しかしながら、これらの口腔内粘膜付着型剤は長時間の付着保持力を備えていず、特に口腔内損傷部位から出血をしていたり唾液分泌量が多い場合には良好に付着せず、それらの部位に対する保護保護性に劣るという欠点がある。また、殺菌剤、口臭除去剤等の局所性薬剤を上記口腔内粘膜付着型剤（番剤）中に含有させ、それによつて局所効果を奏するという提案もなされているが、それらの薬剤を上記型剤中に含有させると、薬剤と番剤と

びポリ無水カルボン酸の少なくとも一方と酢酸ビニル重合体との相溶体からなるフィルムでフィルム状付着体を構成すると、長時間口腔内粘膜に付着しうようになることを見だしすでに特許出願をしている（特開昭60-91580号、特開昭60-91581号）。そして、さらに研究を重ねた結果、上記フィルム状付着体と一体化されていてフィルム状付着体を支持する柔軟なフィルム状支持体に、局所性薬剤含有吸水性高分子物質を分散含有させると、さらに口腔内粘膜に対する付着性が向上し、口腔内損傷部位から出血している場合にも、また唾液分泌量が多い場合にも適用できるようになると同時に、局所性薬剤が高分子物質によつて保護されて安定性が確保され、かつ薬剤が徐々に放出して局所効果を長時間維持しうようになることを見だしこの発明に到達した。

これについてより詳しく述べると、ポリカルボン酸およびポリ無水カルボン酸のような水溶性高分子物質は、それ自体膨潤性を有しており、少量の水分を吸収した状態では強力な付着性を発現す

の相互作用のために薬剤の安定性が損なわれたり、放出性が損なわれる（番剤から良好に放出されない）というような問題を生じており、いまだ実用化には問題がある。

この発明は、このような事情に鑑みなされたもので、口腔内損傷部位から出血していても、唾液分泌量が多い場合でも長時間の付着保持力を発現し、かつ含有薬剤の安定性および放出性の良好な口腔内型剤の提供をその目的とする。

（問題点を解決するための手段）

上記の目的を達成するため、この発明の口腔内型剤は、フィルム状付着体と柔軟なフィルム状支持体との一体化物からなる口腔内包帯において、上記フィルム状付着体が、ポリカルボン酸およびポリ無水カルボン酸の少なくとも一方と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になっている柔軟なフィルム状体から構成され、上記柔軟なフィルム状支持体に局所性薬剤含有吸水性高分子物質が分散含有されているという構成をとる。

すなわち、本発明者らは、ポリカルボン酸およ

るが、すぐ過剰吸水状態となり粘度低下、問題を起し実質的に水に溶解した状態となつて付着性を失う。

本発明者らは、ポリカルボン酸、ポリ無水カルボン酸等の水溶性高分子物質のこのような吸水時における強力な付着力を生かし、これを口腔内型剤に有効に利用するため、その欠陥である過剰吸水時の付着性喪失の改善を目的として一連の研究を重ねた。その結果、ポリカルボン酸、ポリ無水カルボン酸と、酢酸ビニル重合体とは相溶性を有しており、両者を相溶状態にすると、ポリカルボン酸、ポリ無水カルボン酸の実質的な不溶化が、吸水時の強力な付着性を損なうことなくむしろ増強した状態で実現され、両者の相溶物を高い柔軟なフィルム状に形成しても湿润状態で吸水膨潤せず長時間強力な付着力を発現するようになることを見出した。これに關しては先に述べたように、すでに特許出願している。そして、その後の研究の進展により、上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になっている特殊なフ

フィルムを支持する柔軟なフィルム状支持体に局所性薬剤含有吸水性高分子物質を分散含有させると、口腔内粘膜に対する一層の付着力の向上効果が得られるようになり、それによつて口腔内損傷部位から出血しているような場合であつても、また唾液の分泌量が多い場合であつても強力に付着し、長期間の被覆保護を実現できるようになると同時に、局所性薬剤が支持体から徐々に口腔中に放出されることによつて上記薬剤による局所効果が長期間発現されるようになることを見だしこの発明に到達した。

上記のようなポリカルボン酸およびポリ無水カルボン酸の少なくとも一方（以下これらを「ポリカルボン酸類」と総称する）と酢酸ビニル重合体との相溶物からなる柔軟なフィルムは、乾燥時には付着性を有していないが、吸水時に強力な付着性を発現し、その状態は水中浸漬時においても殆ど変化しないという画期的な特性を備えている。

この発明は、上記フィルムを口腔内薬剤のフィルム状付着体とする。上記のような画期的な特性

と酢酸ビニル重合体との混合状態を判別することができない場合がある。

しかしながら、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態にある時には、水溶性であるはずのポリカルボン酸類の水溶性が著しく制限され、たとえ水中にかなり長時間に亘つて浸漬しても均質に影響し、腐蝕を起さない。この性質は中和作用を有する塩の有無にかかわらず觀察される。この性質を利用して、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との相溶状態を調べることができる。すなわち、この発明では、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体の相溶状態をポリカルボン酸類の溶出量から調べるものであり、この発明における相溶状態とは、具体的には、下記の溶出率測定法によつて求められた溶出率が50重量%（以下「%」と略す）以下である混合状態のことをいう。

（溶出率測定法）

ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体と中和作用を有する塩類とからなるフィルム（フィル

ムはポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になつていて初めて発現するものであり、相溶状態になつていないときには発現しない。

ここで相溶状態とは、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体等とが相分離して独立した小領域を形成することなく、均一に溶解しあつた状態をいう。ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体は、相溶した状態になると、相分離状態での混合物の特性からは予測されない特性を示すようになる。すなわち、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体の混合物においては、相分離状態のフィルムは白濁し、相溶状態のフィルムは透明度が高いものとなる。しかし、この発明の口腔内薬剤においては、場合によつては、ポリカルボン酸類を中和するための塩類をフィルム状付着体中に含有させるのであり、そのような場合には、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になつていても、塩類が粗い混合状態にあるならば、フィルムは白濁する。したがつて、目視あるいは光学顕微鏡による観察によつては、必ずしもポリカルボン酸類

と付着体）を0.2以下にて粉砕し、秤量する。これをメツシユの型に入れ、該付着体の重量の300倍以上の20℃の精製水内に静置状態で1時間浸漬したのち、型ごと付着体を取り出す。この操作により精製水中に溶出したポリカルボン酸類の量を、浸漬による付着体の重量減少などより求める。これをフィルム中のポリカルボン酸類の配合量で除算して溶出率を算出する。

上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になつている柔軟なフィルム（フィルム状付着体）と一体化され上記フィルムを支持する柔軟なフィルム状支持体として、例えば、ポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン等のプラスチックフィルム、布や紙とプラスチックフィルムとのラミネートフィルム等があげられる。なかでも安全性、使用感の点でポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体等のプラスチックフィルムを用いることが好ましい。

このような柔軟なフィルム状支持体は、厚みが10~100 μ mのものを用いることが、取扱い性や使用時に異物感を与えないという点で好ましく、上記柔軟なフィルム状支持体とフィルム状付着体との一体化物は、厚みを30~150 μ mの範囲内に規制することが好ましい。すなわち、厚みが30 μ m未満では取扱い性や操作性が悪くなり、150 μ mを超えると使用時に異物感を与える傾向がみられるからである。

この場合、上記柔軟なフィルム状支持体をフィルム状付着体に一体化させるには、熱圧着、接着剤使用等の通常の方式で行うことができる。また、フィルム状付着体の製造に使用する配合物を柔軟なフィルム状支持体の上に流延し、フィルム状付着体の製造と柔軟なフィルム状支持体との貼り合わせを同時に行うことによつても製造することができる。後者のようにするときには、熱圧着や接着作業が不要になり、製造の簡易化を実現するという利点がある。

上記柔軟なフィルム状支持体に含有される局所

性薬剤含有水性高分子物質、グリチルリチンジカリウム、キキョウ末、マイレン酸クロルフェニルアミン、ホビドンロード等）等があげられる。これらの局所性薬剤は、フィルム状支持体の側面等から浸透する唾液等の水分によつて支持体外に移送放出され局所効果を奏する。このような局所性薬剤を上記水性高分子物質に含有させることは、上記薬剤を溶解した水、酸性溶液、アルカリ性溶液、水-アルコール系溶液、アルコールまたは多価アルコール等の溶液に水性高分子物質を加えて薬剤を吸水させ、その後乾燥するということにより行うことができる。また、場合によつては、得られた局所性薬剤含有水性高分子物質を水性高分子物質、抗腫瘍性高分子物質もしくは腸溶性高分子物質等で被覆してもよい。上記水性高分子物質としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、アルラン等が

性薬剤含有水性高分子物質における水性高分子物質としては、澱粉アクリル酸塩グラフト重合体（澱粉系）、カルボキシメチルセルロース重合体（セルロース系）およびビニルアルコールアクリル酸塩共重合体、ポリアクリロニトリル加水分解物、架橋ポリアクリル酸塩、変性ポリビニルアルコールのような合成ポリマー系のものである。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を併用しても問題はない。

上記のような水性高分子物質に含有させる局所性薬剤としては、殺菌剤（塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、メトロニダゾール、クロルヘキシジン、タトラサイクリン、ミノサイクリン、ペニシリン、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、セフトリジン、ナイスチン、クリンダマイシン、塩酸フラジオマイシンおよびこれらの塩）、口臭除去剤（メントール、薄荷クロロフィリンナトリウム、レモン油、アスコルビン酸、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム等）、口腔粘膜薬（塩化セチルピリジニウ

もあげられる。また、腸溶性高分子物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー（オイドラギットL100、オイドラギットS100、ローム・ファーマ社製）等、抗腫瘍性高分子物質としては、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマー（オイドラギットE100、ローム・ファーマ社製）、非水溶性高分子物質としては、エチルセルロース、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー（オイドラギットRS100、ローム・ファーマ社製）、アクリル酸エチルメタアクリルメチルコポリマー（オイドラギットE100、ローム・ファーマ社製）があげられる。

このような局所性薬剤含有水性高分子物質は、上記柔軟なフィルムからなる支持体中に均一に

分散させることが好適であり、そのフィルム中に20%未満になるように分散含有させる必要がある。特に、好ましいのは5~20%の範囲内であり、この範囲内において、付着時間の延長と止血効果が良好に発現されるようになる。さらに、好適なのは5~15%である。この範囲内では貼付後5時間でも剥離せず、良好な止血効果が認められる。

この発明の口腔内型剤は、上記のような、乾燥時には付着性を示さず吸水時にのみ付着力を発現する柔軟なフィルムをフィルム状付着体とするものであり、フィルム状付着体が乾燥している状態では付着性を有しないため特別な保管態様をとることなくそのまま保管でき、使用に際しては口腔内粘膜に押し付けるだけで粘膜上の唾液や粘膜の水分を吸収して速やかに付着性を発現し粘膜に強力に付着する。したがって、投与薬物や出血等により付着しにくくなっている口腔内疾患部位や損傷部位の上に強力に付着して薬剤の流出や傷の被覆保護作用を発現するのである。この被覆保護作

されている柔軟なフィルム状支持体に局所性薬剤含有吸水性高分子物質が分散含有されていることにより、実現するものである。

この付着持続力の発生機構は明らかではないが、相溶状態下においては、ポリカルボン酸類が唾液と粘膜に対する付着性を、酢酸ビニル重合体が耐水性を付与し、かつ吸水性高分子物質がフィルム状支持体の側面等からフィルム状付着体内に浸透する水分を適宜吸収してポリカルボン酸類に対する適正水分供給作用を発揮し、これらがうまく調和して長時間の付着持続力が発現するものと考えられる。

なお、ポリカルボン酸類に対して中和作用を有する塩類はその混合状態が付着性に影響を与えることはないが、その特性が上記付着性等に対して微妙に影響する。例えば、酸化亜鉛や酸化カルシウムのような多価の金属塩は、付着性を減じ耐水性を高める働きをするが、酢酸ナトリウム等の一価の金属塩や、水酸化ナトリウムやトリエタノールアミン等の一価の塩基は付着性を高め耐水性を

用は、上記フィルム状付着体を支持する柔軟なフィルム状支持体中の、薬剤含有吸水性高分子物質の作用によつて増強され、かつその薬剤含有吸水性高分子物質の含有局所性薬剤の作用によつて、局所効果が長期間持続されるようになるのであり、これが、この発明の大きな特徴である。

この場合、口腔内型剤を粘膜に貼付した初期段階で、ポリカルボン酸類が損傷部等を刺激するということが考えられる。このような場合には、先に述べたように、上記柔軟なフィルムから構成されるフィルム状付着体に、ポリカルボン酸類に対する中和作用を有する塩類を含有させることが好ましい。このようにすることにより、ポリカルボン酸類が中和されるため、上記損傷部位に対して刺激が加えられず、長時間の付着によつても何ら支障が生じなくなる。

この発明の口腔内型剤における上記長時間の付着持続性は、先に述べたように、フィルム状付着体においてポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になつており、かつ、それと一体化

させる作用をする。

このように、この発明の口腔内型剤は、口腔内粘膜に対する強力な付着力を有しているため、口腔内疾患部位等に対する長時間の被覆保護作用を奏すると同時に、局所性薬剤の局所効果を長時間持続させることができる。特に口腔内損傷部位であつて出血しているような部位に対しても、また、唾液の分泌量が多い部位に対しても充分な被覆保護を行うことができる。

さらに、この発明の口腔内型剤におけるフィルム状付着体は、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とが相溶状態になつている実質的に水不溶性の柔軟なフィルムからなり、単に水溶性高分子物質をそのまま用いたものではないため非常に強い状態で長時間に亘る付着持続力を発現する。すなわち、水溶性高分子物質をそのまま用いる場合には、それをあまり固くすると唾液によつて短時間の間に急速に溶解して付着性が急速に失われるようになるから固くできないのであり、かなりの厚みをもたせることとなる。しかし、このようにす

ると、使用時の異物感が大きくなると同時に口腔内製剤の柔軟性が損なわれるようになる。この発明の口腔内製剤のフィルム状付着体は、非常に強い状態で長時間に亘り強力な付着力を発現するため、厚みを厚くする必要がなく、厚みの過大による異物感等を感じさせない。このように、この発明の口腔内製剤は、フィルム状付着体を高い柔軟なフィルムによつて構成しているため、全体が柔軟であり、かつ強い。したがつて使用時に強く押し付けるだけで口腔内粘膜に沿つて円滑に変形し簡単に付着するものであり、また貼付によつて異物感を与えないという利点を有している。

この発明の口腔内製剤は、例えばつぎのようにして製造することができる。すなわち、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体とを、両者の共通溶媒に溶解し、場合によつては、さらに上記ポリカルボン酸類に対して中和作用を有する塩類を配合して混合し均一溶液をつくる。他方、局所性薬剤を溶解した溶液に吸水性高分子物質を加えて薬剤を吸収させたのち乾燥させ、局所性薬剤含有吸水

性高分子物質をつくとともに、これを分散含有させるフィルム状支持体の構成成分溶液をつくる。つぎに、得られた局所性薬剤含有吸水性高分子物質を、フィルム状支持体の構成成分溶液に添加し、常法によりフィルム化し、局所性薬剤含有吸水性高分子物質が分散含有された柔軟なフィルム状支持体をつくる。ついで、この柔軟なフィルム状支持体上に、上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体の均一溶液を浸透乾燥することにより口腔内製剤を製造することができる。また、上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との均一な溶液を浸透乾燥してフィルム状付着体化し、これを、上記のようにして得られた、局所性薬剤含有吸水性高分子物質入りのフィルム状支持体と熱圧着等することにより一体化して製造することもできる。前者によれば、非常に強い口腔内製剤を容易に製造するという利点がある。

上記ポリカルボン酸類の代表的なものを例示すると、アクリル酸重合体、メタクリル酸重合体、無水マレイン酸重合体などがあげられ、単独でもしく

は併せて使用することができる。上記アクリル酸重合体の具体例として、アクリル酸単独重合体の他に、アクリル酸ブチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル等のアクリル酸エステル類や、メタクリル酸ノニル等のメタクリル酸エステル類ならびに酢酸ビニルなどのビニルモノマーとの共重合体や、カルボキシビニルポリマーのような共重合体などがあげられる。また、メタクリル酸重合体の具体例としては、メタクリル酸単独重合体の他に、アクリル酸重合体の場合と同様な共重合体などがあげられ、無水マレイン酸重合体の具体例としては、ノニルビニルエーテル等との共重合体などがあげられる。なお、上記各具体例に例示した化合物は単独使用だけでなく混合使用できることはいうまでもない。これらのポリカルボン酸類において、ポリカルボン酸中には、 $-COOH$ 基が20%以上、ポリ無水カルボン酸中には、 $-CO-O-CO-$ 基が16%以上含まれていることが効果の上で好ましい。

また、酢酸ビニル重合体の代表的なものを例示

すると、酢酸ビニル単独重合体などがあげられ、それ以外にアクリル酸エステル等のビニルモノマーと酢酸ビニルとの共重合体および酢酸ビニル単独重合体を部分ケン化した部分ケン化物もあげられる。これらは単独でもしくは併せて使用することができる。また、これらは平均分子量（数値平均分子量）が60000以上であることが好ましい。平均分子量が60000未満のものを用いると、上記フィルム状付着体の耐水性が低下し所期の効果が得られにくくなる。

ポリカルボン酸類に対して中和作用を有する塩類とは、塩のみではなく、塩基も含むものである。その代表例として、金属と酸塩との塩、金属の酸化物、金属の水酸化物、アミン等およびそれらの混合物があげられる。金属と強酸との塩の具体例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等と、酢酸、乳酸、クエン酸等のカルボン酸との塩があげられ、金属の酸化物の具体例としては、酸化亜鉛、酸化カルシウム、酸化マグネシウムなどがあげられる。また、金属の水酸化物

の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等があげられ、アミンの具体例としては、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等があげられる。上記に具体的に例示した化合物は単独でもしくは併用しうるものである。このような種類の好ましい配合量は、適または適否の範囲によつて大幅に異なる。多量の金属塩を使用する場合には、フィルム状付着体中のポリカルボン酸類に対して、0.2~0.8当量配合することが好ましく、その量が0.2当量を下回ると、損傷部位（損傷粘膜）に対する剥離性低減効果が不充分となり、0.8当量を上回ると、充分な付着持続性が得られにくくなる。また、一価の金属塩あるいは一価の塩基を使用する場合には、フィルム状付着体中のポリカルボン酸類に対して、0.03~0.2当量配合することが好ましく、その量が0.03当量を下回ると損傷部位に対する剥離性低減効果が不充分となり、0.2当量を上回るとフィルム状付着体の耐水性が低下して充分な付着力が得られにくく

$$A = \frac{\text{フィルム状付着体中の-COOH基の重量} + \frac{5}{4} \text{フィルム状付着体中の-CO-O-CO-基の重量}}{\text{フィルム状付着体中の（ポリカルボン酸重量 + 酢酸ビニル重合体重量）}} \times 100$$

A値が大きくなる程、フィルム状付着体の、粘膜に対する付着力が大きくなるが、付着持続性は低下する傾向を示し、逆にA値が小さくなる程付着力は小さくなるが、付着持続性は増加する傾向を示す。そして、上記A値が15を下回ると、充分な付着力が得られにくくなり、また、55を上回ると、充分な付着持続性が得られにくくなる。したがつて、A値が15~55の範囲内になるようポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体の混合比率を規制することが好ましい。ポリカルボン酸類としてポリアクリル酸を使用した場合を例にとつて説明すると、フィルム状付着体中に占めるポリアクリル酸の割合が24~88%の範囲にあれば、A値が上記範囲内に入るものであり、好ましい結果が得られるようになる。

また、上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合

なるからである。

上記ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体の共通溶媒としては、①メタノール、エタノール等の低級アルコール、およびこれと可溶なアセトン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合物であつて低級アルコールを主成分とするもの、ならびに②上記混合物または低級アルコールにさらに水を加混合したものがある。上記①の溶媒に関しては、アセトン、酢酸エチル等の有機溶媒の含有量を30%以下に制限することが好ましい。30%を超えるとポリカルボン酸類の溶解が困難になるからである。上記②の溶媒に関しては、水の含有量が30%を超えると酢酸ビニル重合体の溶解が困難になる傾向がみられるからである。

同記のようにして口腔内型剤を製造する場合において、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との混合比率は、下記の式で求められるA値が15~55の範囲内になるように規制することが好ましい。

体とを共通溶媒に溶解する際、両者が充分溶解するように配慮することが必要である。この場合、ポリカルボン酸類、酢酸ビニル重合体等の高分子物質の濃度は特に制限を受けるものではないが、高分子物質の濃度が高くなりすぎると、溶媒粘度が大きくなり、これを脱膜フィルム状化する際、困難になる傾向がみられるため高分子物質の濃度が40%を超えないように配慮することが好ましい。

ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体を溶解し、さらに必要に応じて中和用の塩基を配合した溶液の濃縮乾燥フィルム状付着体化は、別離処理を行つたポリエチレンラミネート紙などの適当なフィルム上に上記溶液を流延したのち、乾燥器あるいは乾燥箱などの高温空気を流すことによつて迅速に乾燥しフィルム状化することにより行うことができる。この場合には、先に述べたような方法で得られた局所性高割合含有吸水性高分子物質が分散含有されている柔軟なフィルム状支持体と、熱圧着等によつて一体化することが行われる。

また、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との溶液のフィルム状付着体は、上記ポリエチレンラミエート紙に代えて、上記柔軟なフィルム状付着体を用いることによつて行うことができる。この場合には、フィルム状付着体の形成と同時に、

一体化が行われることになり、前者のような熱圧着作業の不要化を実現しうようになる。このように、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との溶液のフィルム状付着体は、2種類の対応によつて行うことができる。しかし、いずれの場合においても、適正な乾燥時間あるいは乾燥温度は、共通溶液の組成、溶液中の固形分濃度、塗布厚さ等によつて多少異なるが、一般に50℃から120℃の温度で、1分から20分程度乾燥することが好ましい。

なお、この発明の口腔内型剤の、フィルム状付着体またはフィルム状支持体に、その付着性を妨げない範囲で着色料、香料、軟化剤などを配合することは自由である。例えば、上記付着体、支

出し局所効果が長期持続しうようになる。また、薬剤と基剤との相互作用も生じなくなる。

(発明の効果)

この発明の口腔内型剤は、以上のように構成されているため、口腔内粘膜に対する付着力が著しく向上しており、出血状態の損傷部位に対しても唾液の分泌量の多い部位に対しても良好に付着し、長時間の被覆保護を実現しうると同時に、局所性薬剤の長期にわたる局所効果を発現しうようになる。しかも、上記口腔内型剤は柔軟であつて使用に際して軽く押し付けるだけで口腔内粘膜の表面等に貼つて所望し付着するものであり、口腔内のあらゆる箇所に貼付可能で極めて実用的である。

つぎに、実施例について比較例と併せて説明する。

(実施例1)

ポリカルボン酸類としてカルボキシビニルポリマーを用い、これの47重量部(以下「部」と略す)と酢酸ビニル樹脂(P=1500)47部と

支持体ともに無色である場合には、その一方に着色料を配合すると、薬剤の浸透が明確になり使いやすいという利点を得られるようになる。

以上のように、この発明の口腔内型剤は、ポリカルボン酸類と酢酸ビニル重合体との相溶物から

高分子物質が分散含有されてなるフィルム状支持体を一体化して構成されており、全体が柔軟性に富んでいるため、口腔内に貼付すると、口腔内の水分を吸収してさらに軟化する。したがつて口腔内のどの部分(歯面も含む)に対しても容易にフィットし、強力な付着力と長時間の付着持続力を発現する。特にこの発明の口腔内型剤は、柔軟なフィルム状支持体に局所性薬剤含有吸水性高分子物質が分散含有されているため、口腔内粘膜に対する付着力が著しく向上して、口腔内損傷部位であつて出血をしているような部位等に対しても貼付可能であり、長時間の被覆保護を実現しうると同時に、局所性薬剤が上記高分子物質で被覆保護された状態になつているため薬剤が徐々に放

そ両者の共通溶媒であるメタノール90部に投入し、さらにジソプロパノールアミン0.5部を投入し混合溶解して均一な溶液をつくつた。この溶液を、別処理したポリエチレンラミエート紙の上に塗布し、80℃の乾燥箱中で8分間乾燥して厚み40μmのフィルム状付着体をつくつた。

他方、これとは別に塩化セチルピリジニウム(CPC)10部を水200部に溶解し、これにビニルアルコールアクリル酸塩共重合体からなる吸水性高分子物質40部を加え、CPCおよび水を吸収させた。ついで、80℃で乾燥して水分を除去し、CPCを含有した吸水性高分子物質を製造した。そして、得られたものを、酢酸ビニル樹脂300部をトルエン1200部に溶解した溶液に加え、できるだけ均一に攪拌し、常圧によりフィルム状支持体をつくつた。

このようにして得られたフィルム状支持体と、上記のようにして得られたフィルム状付着体とを100℃で熱圧着し、目的とする口腔内型剤を得た。

得られた口腔内製剤を、口腔の微しい患者の口腔内に貼付したところ、口腔の消失ないしは低減効果が見られた。

(実施例2)

実施例1で得られたCPC含有吸水性高分子物質に、濃度の2%のヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液を噴霧し被覆した。それ以外は実施例1と同様にして口腔内製剤を得た。得られた口腔内製剤を口腔の微しい患者の口腔内に貼付したところ、口腔の消失が長期間にわたって持続したことが認められた。

(実施例3)

下記の原料を下記に示すような割合で調製した。

カルボキシビニルポリマー	: 3.4部
酢酸ビニル樹脂 (P=1000)	: 8.4部
クエン酸3H ₂ O	: 0.2部
メタノール	: 71.0部
精製水	: 17.0部

各原料を上記のように配合し、これを混合して、均一な溶液を得た。そして、この溶液をポリエ

た吸水性高分子物質を製造し、これに濃度1%のメタクリル酸メチル-メタクリル酸トリメチルアンモニウムエチルコポリマー (オイドラギットSR100、ローム・ファーマ社製) 塩化メチレン溶液を噴霧し、被覆した。これ以降は実施例3と同様にして口腔内製剤を得た。

得られた口腔内製剤を実施例3と同様、口腔咽喉の腫れた患者の口腔内に貼付したところ、口腔咽喉の腫れの縮小効果が長期間にわたって認められた。

(比較例1)

CPCを含有した吸水性高分子物質の使用を取り止めた。それ以外は実施例1と同様にして口腔内製剤を得た。

(比較例2)

実施例1と同様にしてフィルム状支持体をつくつた。他方、これとは別にCPC10部を少量のメタノールに溶解した溶液をつくり、これを実施例1と同様、酢酸ビニル樹脂とトルエンとを溶解した溶液に加え、フィルム状支持体をつくつた。

チレンラミネード紙の上に浸透し、80℃の乾燥機中で15分間乾燥して厚み80μmのフィルム状支持体を得た。

他方、上記とは別に、アズレン2部を水80部に溶解させ、これに塩化ポリアクリル酸塩からなる吸水性高分子物質18部を加え、アズレンおよび水を吸収させ、ついで、80℃で乾燥し水を除去してアズレンを含有した吸水性高分子物質を得た。

つぎに、これをエチレン-酢酸ビニル共重合体 (酢酸ビニル含有量40%) 180部をトルエン540部に溶解した溶液に加え、できるだけ均一に攪拌し、常法によりフィルム状支持体をつくつた。これ以降は実施例1と同様にして口腔内製剤を得た。

得られた口腔内製剤を、口腔咽喉の腫れた患者の口腔内に貼付したところ、口腔咽喉の腫れの縮小が認められた。

(実施例4)

実施例3と同様にして、アズレンを分散含有し

これ以降は実施例1と同様にして両者を熱圧着し口腔内製剤を得た。

(比較例3)

実施例3と同様にしてフィルム状支持体をつくつた。他方、これとは別にアズレン2部を少量のメタノールに溶解した溶液をつくり、これを実施例3と同様エチレン-酢酸ビニル共重合体とトルエンの混合溶液に加え、均一に攪拌し常法によりフィルム状支持体をつくつた。これ以降は実施例3と同様にして両者を熱圧着し口腔内製剤を得た。

以上の実施例および比較例で得られた口腔内製剤の特性試験を行った。その結果を次表に示した。

(以下 表 白)

	実 施 例					比 較 例		
	1	2	3	4		1	2	3
水中浸漬試験 (分)	240	290	320	310		170	170	170
初期の放出試験 175% * 2	210	250	250	215		—	50	40
水酸化試験 * 3 (口蓋貼付後試験時間)	280	290	300	305		210	210	200
	140	150	170	195		60	60	60
	260	265	200	220		100	90	90

* 1: サンプルを直径10mmの内径に切り取り、ペーパライト板に固定した水
密コラーゲンフィルム上に貼付し、37℃の水中に浸漬し上記コラーゲ
ンフィルムからサンプルが脱落して自然落下するまでの時間を測定した。

* 2: 浸漬試験後 (サルトリクス社製) でコラーゲン膜を用い、薬物の溶出量
を吸光度法により測定した。薬物の溶出量は、実施例1では浸漬試験に
ブドウ糖溶液を用いた阻止円の大さきを測定した。実施例2では浸漬試験に
より測定した。

* 3: 医師により試験者の歯肉に貼付した後、試験するまでの時間を測定した。

上記の表から明らかなように、局所性薬用含有
吸水性高分子物質を含んだ口腔内製剤は、合んで
いないものに対して付着時間が長く、それに伴い
薬物の放出時間も延びている。したがって、健康
人を対象にした実用化試験においても有効性が示
されている。さらに、唾液分泌の多い涙腺症の患
者や術後出血が認められる患者に対しては特に有
効であることがわかる。

特許出願人 サンスター株式会社
日東電気工業株式会社
代理人 弁護士 西 藤 匠



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.